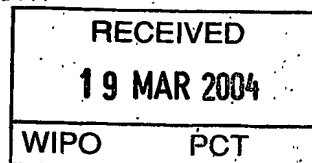




Ministero delle Attività Produttive

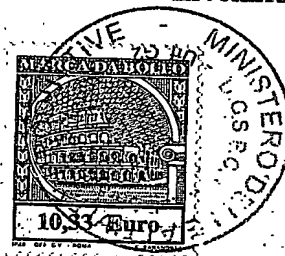
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. MI2002 A 002724



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

EP/03/13524

13 GEN. 2004

Roma, li

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL DIRIGENTE

Ing. DI CARLO

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2002A 002724

REG. A

DATA DI DEPOSITO

20/12/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

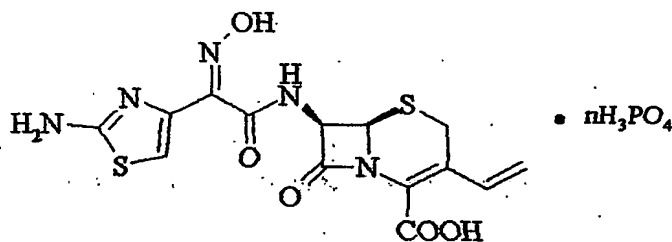
/ /

D. TITOLO

"Sali cristallini del cefdinir"

L. RIASSUNTO

Si descrivono sali cristallini del cefdinir di formula (I),



in cui n è compreso fra 1 e 3,
la loro preparazione ed il loro impiego nella sintesi e nella purificazione
del cefdinir.

I sali di formula (I) possono essere ottenuti da intermedi di cefdinir o
da cefdinir grezzo per trattamento con acido fosforico.

M. DISEGNO

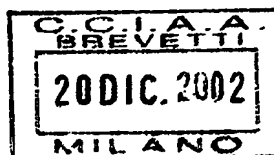


32 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

/mac "SALI CRISTALLINI DEL CEFDINIR"

a nome : ANTIBIOTICOS S.p.A.

con sede in: Rodano (MI)

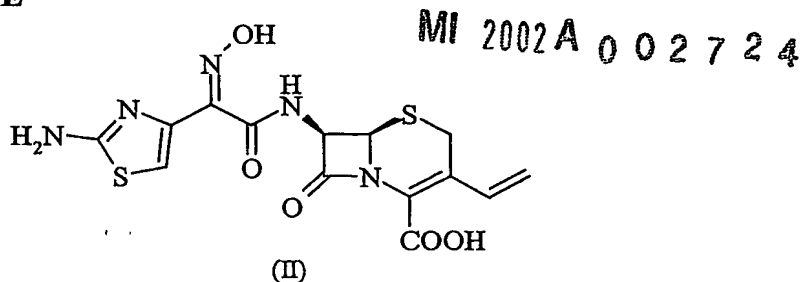


* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda sali cristallini del cefdinir, la loro preparazione ed il loro impiego nella sintesi e nella purificazione del cefdinir.

INTRODUZIONE



Il cefdinir, di nome chimico acido $[(-)-(6R,7R)]-7-\{[(Z)-2-(2\text{-ammino-4-tiazol})-2\text{-idrossiimmunoacetammido}]-8\text{-osso-3-vinil-5-tia-1-azabiccio [4.2.0] oct-2-en-2-carbossilico}$, è una cefalosporina semisintetica per uso orale di terza generazione, caratterizzato da ampio spettro di attività antibatterica e da attività antibiotica contro batteri gram-positivi e gram-negativi superiore a quella degli altri antibiotici per la somministrazione orale. In particolare, mostra una eccellente azione antibatterica contro stafilococchi e streptococchi.

Il cefdinir viene solitamente sintetizzato con procedimenti che prevedono la protezione di una o più delle funzioni amminica primaria idrossiimmunica o carbossilica. I gruppi protettori vengono rimossi al termine della sintesi mediante idrolisi acida.

US 4,559,334 descrive un metodo per la preparazione di cefdinir benzidril

estere, che viene idrolizzato con TFA in anisolo o con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

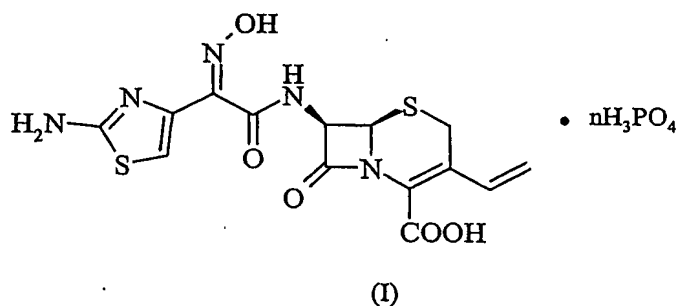
In WO 01/79211 è descritta la preparazione di cefdinir in cui le funzioni idrossiiminica e carbossilica sono protette rispettivamente con un gruppo benzidrilico e p-metossibenzile, che vengono rimossi con acido perclorico in un solvente aprotico, in presenza di un acido organico.

In WO 97/24358 è descritta la preparazione di un sale con acido p-toluensolfonico del cefdinir in cui la funzione idrossiiminica è protetta con un gruppo tritile.

Dal momento che il cefdinir è relativamente poco stabile agli acidi, i metodi sopracitati forniscono cefdinir con rese talvolta non soddisfacenti e con titolo non conforme agli standard di farmacopea. Il prodotto così ottenuto deve pertanto essere sottoposto ad ulteriore purificazione, ad esempio mediante ricristallizzazione (come descritto in US 4,935,507) o mediante formazione di sali (come descritto in US 6,350,869).

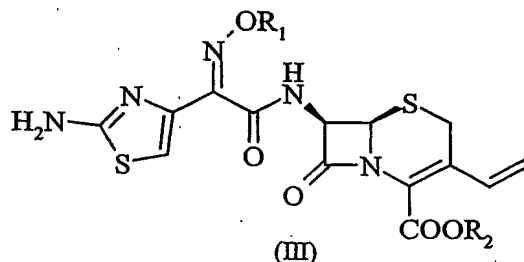
DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che i sali di cefdinir di formula (I)



in cui n è un numero compreso tra 1 e 3, inclusi i loro idrati e solvati, consentono di superare gli svantaggi precedentemente illustrati e sono intermedi particolarmente utili per la sintesi e per la purificazione del cefdinir. Particolarmente preferito è il sale di formula (I) in cui n è 2.

I sali di formula (I) vengono ottenuti trattando con acido fosforico forme protette del cefdinir di formula (III)



in cui R_1 è un gruppo benzidrive, tritile o p-metossibenzile

e R_2 è benzidrive, t-butile o p-metossibenzile.

La reazione viene effettuata in un solvente organico polare o apolare, protico o aprotico, o in una loro miscela. Più in dettaglio, il solvente è scelto fra nitrili, preferibilmente acetonitrile o propionitrile, esteri, preferibilmente acetato d'etile, acetato di butile, formiato di etile e acetato di metile, ammidi, preferibilmente N,N-dimetilformammide (DMF), N,N-dimetilacetammide (DMA), N-metilpirrolidone (NMP), chetoni, preferibilmente acetone e metil etil chetone, eteri, preferibilmente tetraidrofurano (THF) o diossano, solfossidi o solfoni, preferibilmente dimetilsolfossido (DMSO) e solfolano, acidi carbossilici, preferibilmente acido formico e acetico, solventi clorurati, preferibilmente cloruro di metilene, e alcoli, preferibilmente metanolo, etanolo e isopropanolo.

Secondo una realizzazione particolarmente preferita dell'invenzione il solvente è acetonitrile.

L'acido fosforico viene aggiunto, in forma solida o in soluzione acquosa, in quantità compresa fra 1 e 20 equivalenti, preferibilmente fra 1 e 10 equivalenti.

La temperatura della reazione è compresa fra -10°C e 60°C , più

preferibilmente fra 0°C e 45°C.

I sali (I) cristallizzano solitamente nella miscela di reazione e vengono isolati per filtrazione. Per favorire il completamento della precipitazione può essere aggiunto un solvente organico scelto fra nitrili, preferibilmente acetonitrile o propionitrile, esteri, preferibilmente acetato d'etile, acetato di butile, formiato di etile e acetato di metile, chetoni, preferibilmente acetone e metiletilchetone, eteri, preferibilmente dietiletere, diisopropiletere e tert-butilmetiletere.

La preparazione dei sali (I) consente di realizzare contemporaneamente l'idrolisi dei gruppi protettori e di ottenere intermedi del cefdinir facilmente isolabili, in forma cristallina, stabili e con purezza elevata (generalmente superiore al 98%).

I sali (I) possono essere infatti facilmente convertiti in cefdinir, o in una sua forma idrata o solvatata, con metodi convenzionali, ad esempio per trattamento con una base organica, preferibilmente un'ammina terziaria, più preferibilmente trietilammina, oppure con una base inorganica, preferibilmente ammoniacca, un carbonato o bicarbonato alcalino, un idrossido alcalino oppure un fosfato alcalino, preferibilmente di sodio o potassio, ed eventuale successivo trattamento dei sali così ottenuti con acidi convenzionali. Il solvente di reazione può essere costituito da acqua, oppure da una miscela di acqua e alcoli, preferibilmente metanolo, etanolo, propanolo o butanolo; chetoni, preferibilmente acetone o metiletilchetone, oppure con tetraidrofurano o acetonitrile. Le soluzioni così ottenute vengono trattate con acidi convenzionali ed il cefdinir precipita, solitamente come solvato.

I sali di formula (I) sono inoltre particolarmente utili per la



purificazione di cefdinir grezzo ottenuto con un qualsiasi metodo di sintesi. A questo scopo, il cefdinir grezzo viene sciolto in acqua o in un solvente organico polare, protico o aprotico, o loro miscele, mediante aggiunta di acido fosforico, in forma solida o in soluzione acquosa, in quantità compresa fra 1 e 20 equivalenti, preferibilmente fra 1 e 10 equivalenti, a temperatura compresa fra -10°C e 60°C, preferibilmente tra 0 e 30°C. Il solvente organico sarà scelto fra nitrili, preferibilmente acetonitrile e propionitrile, ammidi, preferibilmente N,N-dimetilformammide (DMF), N,N-dimetilacetammide (DMA) e N-metilpirrolidone (NMP), chetoni, preferibilmente acetone, eteri, preferibilmente tetraidrofurano (THF), alcoli, preferibilmente alcol metilico, etilico, propilico, isopropilico o *n*-butilico.

I sali (I) di solito cristallizzano spontaneamente nella miscela di reazione, oppure la cristallizzazione dei sali (I) può essere promossa e completata per aggiunta di un solvente organico scelto fra quelli precedentemente indicati a questo scopo.

A precipitazione completa i sali (I) vengono isolati e convertiti in cefdinir come precedentemente descritto.

L'invenzione verrà ora qui di seguito illustrata mediante alcuni esempi.

ESEMPI

Esempio 1

Acido 7-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-idrossiimmunoacetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico fosfato

In una soluzione di 67 ml di acido fosforico 85% in 1000 ml di acetonitrile sono stati sciolti 100 grammi dell'acido 7-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-tritilossiimmunoacetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico sale di

dicicloesilammina. La miscela è stata scaldata a 45°C per 2 ore, fino ad ottenere la completa conversione del prodotto di partenza (HPLC). Dopo aver raffreddato a 20°C, il precipitato è stato filtrato e lavato con acetonitrile. Dopo essiccamento si sono ottenuti 61 grammi di cefdinir fosfato.

Purezza HPLC = 98% area (metodo in accordo con la Farmacopea Giapponese XIV)

L'analisi $^1\text{H-NMR}$ ha confermato la struttura del prodotto, l'analisi $^{31}\text{P-NMR}$ ha confermato la presenza di acido fosforico.

La presenza dei fosfati è evidente anche nello spettro IR, che mostra bande caratteristiche a ca. 1115 e 970 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): 11,27 (1H, s allargato), 9,47 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,13 (2H, s allargato), 6,93 (1H, dd, $J=17,5$ Hz e 11,5 Hz), 6,68 (1H, s), 5,80 (1H, dd, $J=8,3$ Hz e 5 Hz), 5,60 (1H, d, $J=17,5$ Hz), 5,33 (1H, d, $J=11,5$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=5$ Hz); 3,80 e 3,57 (2H, sistema AB, $J=17,9$ Hz).

Esempio 2

Acido 7-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-idrossiimminoacetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico fosfato

In una soluzione di 60 ml di acido fosforico 85% in 1000 ml di acetonitrile sono stati sciolti 80 grammi di acido 7-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-tritilossiimminoacetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico. La miscela è stata scaldata a 45°C per 2 ore fino a completa conversione del prodotto di partenza (HPLC). Dopo raffreddamento a 20°C il prodotto è stato filtrato e lavato con acetonitrile. Dopo essiccamento si sono ottenuti 61 grammi di cefdinir fosfato.

Esempio 3

Acido 7-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-idrossiimmunoacetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico fosfato

10 grammi di acido 7-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-tritilossiimmunoacetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico benzidril estere (preparato come riportato nella preparazione A) vengono aggiunti ad una soluzione di 21 ml di acido fosforico 85% in 106 ml di acetonitrile. La miscela è stata scaldata a 45°C per 6 ore, fino ad ottenere la completa conversione del prodotto di partenza (HPLC). Dopo raffreddamento a 20°C il precipitato è stato filtrato e lavato con acetonitrile. Dopo essiccamento sono stati ottenuti 2,8 grammi di cefdinir fosfato.

Purezza HPLC = 99% area (metodo in accordo con la Farmacopea Giapponese XIV).

Esempio 4

Acido 7-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-idrossiimmunoacetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico fosfato

10 grammi di cefdinir grezzo (purezza HPLC 94%) (preparato come descritto nel brevetto WO 98/45299) sono stati sciolti in 15 ml di acido fosforico 85% e 15 ml di acetonitrile. La soluzione ottenuta è stata riscaldata a 30°C ed il cefdinir fosfato è stato cristallizzato per aggiunta di 230 ml di acetonitrile. Dopo raffreddamento a 20°C, il precipitato è stato filtrato e lavato con acetonitrile. Dopo essiccamento sono stati ottenuti 14 grammi di cefdinir fosfato.

Purezza HPLC ~ 99% area (metodo in accordo con la Farmacopea Giapponese XIV).

Esempio 5

Acido 7-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-idrossiimmunoacetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico (cefdinir)

10 grammi di cefdinir fosfato sono stati sciolti in 200 ml di acqua, aggiustando il pH a 6 per aggiunta di ammoniaca diluita a 5°C. La soluzione è stata trattata con carbone attivo e, dopo aver rimosso il carbone, il pH è stato aggiustato a 2,5 per aggiunta di acido cloridrico diluito a 35°C. Dopo 15 minuti si è raffreddato a 5°C e il prodotto cristallizzato è stato filtrato e lavato con acqua.

Dopo essiccamento sono stati ottenuti di 6 grammi di cefdinir.

Purezza HPLC = 99,5% area (metodo in accordo con la Farmacopoeia Giapponese XIV)

$T_{(1\%, 510nm)} = 99,0\%$ (test riportato nel brevetto US 4,935,507)

Preparazione A

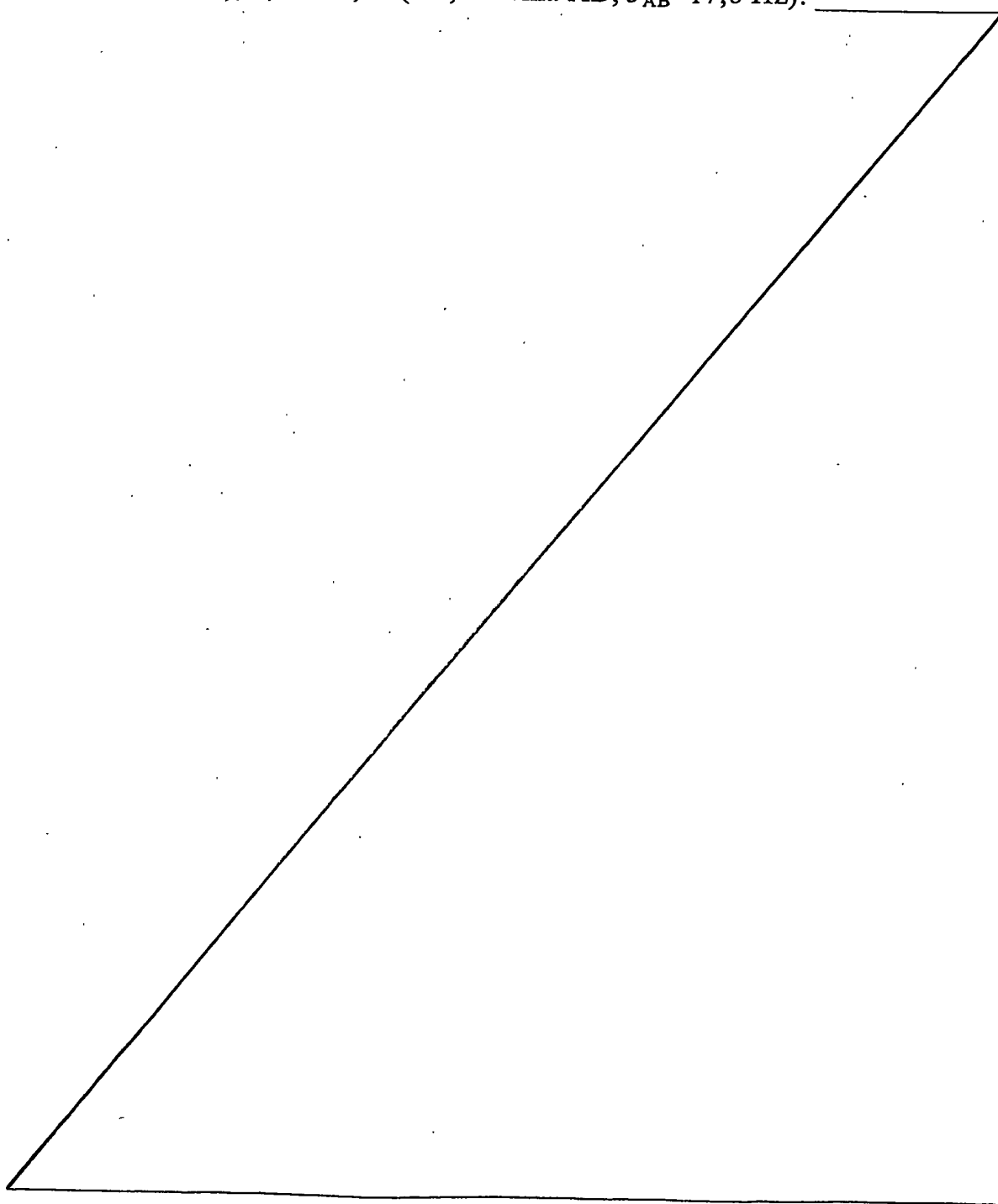
Acido 7-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-tritilossiimmunoacetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico benzidril estere

Una sospensione di 75 grammi di benzidril 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-carbossilato cloridrato in cloruro di metilene viene trattato sotto agitazione con bis-trimetilsililacetammide (90 ml) fino ad ottenere una soluzione limpida. Si aggiungono 60 grammi di estere S-mercaptobenzotiazolico dell'acido 2-(Z)-[2-(2-amminotiazol-4-il)-2-tritilossiimmunoacetico e si agita fino a reazione completa. Si versa la miscela di reazione in acqua (1 litro) e si separano le fasi. La fase organica viene anidrificata su sodio solfato e concentrata sotto vuoto. Si riprende il residuo con cloruro di metilene e metanolo 1:1 sotto agitazione. Si filtra e si essicca sotto vuoto ottenendo



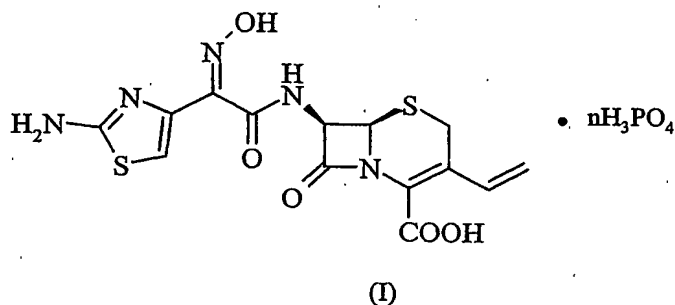
105 g circa di prodotto.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7,2-7,5 (26H, m), 7,05 (1H, dd, $J=17,6$ Hz e 11,3 Hz), 6,99 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,67 (2H), 5,95 (1H, dd, $J=8,5$ Hz e 5,0 Hz), 5,44 (1H, d, $J=17,9$ Hz), 5,30 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 5,07 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 3,41 e 3,42 (2H, sistema AB, $J_{\text{AB}}=17,6$ Hz).



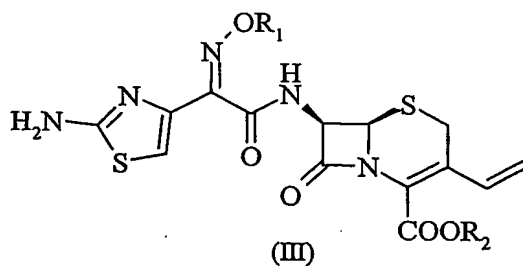
RIVENDICAZIONI

1. Sali di cefdinir di formula (I)



dove n è un numero compreso tra 1 e 3, loro idrati e solvati.

2. Sale di cefdinir secondo la rivendicazione 1 in cui n è uguale a 2.
3. Sali di cefdinir secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 2 in forma cristallina.
4. Processo per la preparazione di sali di formula (I) comprendenti il trattamento con acido fosforico di un composto di formula (III)



in cui R₁ è un gruppo benzidrilico, tritile o p-metossibenzile

e R₂ è benzidrilico, t-butile o p-metossibenzile.

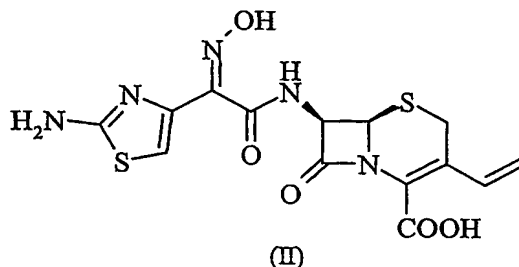
5. Processo secondo la rivendicazione 4 caratterizzato dal fatto che si utilizza un solvente organico scelto fra: acetonitrile, propionitrile, acetato d'etile, acetato di butile, formiato di etile, acetato di metile, N,N-dimetilformammide (DMF), N,N-dimetilacetammide (DMA), N-metilpirrolidone (NMP), acetone, metil etil chetone, tetraidrofurano (THF),

diossano, dimetilsolfossido (DMSO), solfolano, acido formico, acido acetico, cloruro di metilene, metanolo, etanolo e isopropanolo.

6. Processo secondo la rivendicazione 5 caratterizzato dal fatto che il solvente è acetonitrile.

7. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 6 caratterizzato dal fatto che si utilizzano da 1 a 20 equivalenti di acido fosforico.

8. Processo per la preparazione di cefdinir (II)



comprendente il trattamento dei sali di formula (I) con una base organica o inorganica, in cui la base organica è trietilammina e la base inorganica è scelta fra, ammoniaca, carbonato o bicarbonato di sodio o potassio, idrossido o fosfato di sodio o potassio, e successivo trattamento con acidi convenzionali delle soluzioni così ottenute.

9. Processo per la purificazione di cefdinir comprendente la reazione di cefdinir grezzo con acido fosforico a dare un sale di formula (I) ed il trattamento di quest'ultimo secondo la rivendicazione 8.

Milano, 20 dicembre 2002

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
